Aus der Medizinischen Universitätsklinik Breslau.
(Direktor: Prof. Dr. W. Stepp.)

Über die Funktion der Blutspeicher, insbesondere der Milz.

Veränderungen des roten Blutbildes nach Adrenalin.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der

Medizinischen Doktorwürde

an der

Friedrich-Wilhelms-Universität

zu Berlin

vorgelegt von

Ernst Schulz

aus Kaukehmen.

Tag der Promotion: 25. Oktober 1935.

Buchdruckerei Thiele, Gütersloh i. Westf.

410

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Breslau.
(Direktor: Prof. Dr. W. Stepp.)

Über die Funktion der Blutspeicher, insbesondere der Milz.

Veränderungen des roten Blutbildes nach Adrenalin.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der

Medizinischen Doktorwürde

an der

Friedrich-Wilhelms-Universität

zu Berlin

vorgelegt von

Ernst Schulz

aus Kaukehmen.

Tag der Promotion: 25. Oktober 1935.

Buchdruckerei Thiele, Gütersloh i. Westf.

Gedruckt mit Genehmigung
der
Medizinischen Fakultät der Universität Berlin.

Dekan: Prof. Dr. ~~Gocht~~ Magnus

Referent: Prof. Dr. Gutzeit.

Korreferent: Prof. Dr. Bergmann.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Systematische Blutuntersuchungen auf einer Expedition nach den Anden hatten Barcroft[1]) zu der Entdeckung geführt, daß die Menge des im menschlichen Körper strömenden Blutes bei höherer Außentemperatur zunimmt, daß also Blutdepots vorhanden sein müssen, die sich bei Erwärmung entleeren. Im Tierversuch konnten von Barcroft gesetzmäßige Schwankungen der durch Bleimarken kenntlich gemachten Milzgröße auf röntgenologischem Wege nachgewiesen und die Faktoren, die zur Milzkontraktion führen, im einzelnen festgestellt werden. Das in der Milz stagnierende Blut ist im Stadium der Ruhe vom Kreislauf abgeschaltet, denn bei CO-Inhalationen ist das Milzblut lange Zeit kohlenoxydfrei, während das zirkulierende Blut einen recht erheblichen CO-Gehalt aufweist (Barcroft[1]).

Das aufgespeicherte Milzblut kann durch pharmakologische oder nervöse Einflüsse, die zur Milzkontraktion führen, in den Kreislauf ausgeworfen werden. Auch Erwärmung, körperliche Bewegung und Aderlässe führen zur Milzkontraktion und zur Vermehrung der zirkulierenden Blutmenge.

Neben der Milz bestehen aber auch noch andere Blutspeicher, die vom allgemeinen Kreislauf abgeschaltet sind. So konnte Barcroft[2]) einen trägeren CO-Austausch zwischen strömendem und dem bei Kältezyanose in den Hautkapillaren stagnierenden Blute nachweisen. Hochrein und Keller[3]) halten die Lungenkapillaren für einen Blutspeicher, während Bischoff und Ricker[4]) bei Ratten mikroskopisch im Kapillarsystem des quergestreiften Muskels eine Speicherung von Blut beobachten konnten.

Man muß nun zwei Arten von Blutdepots von einander unterscheiden: Erstens solche, die das Blut ohne Veränderungen seiner Zusammensetzung stapeln; zweitens solche, in denen das Blut während der Lagerung an Plasma verarmt, so daß seine Konzentration an körperlichen Elementen gegenüber der des kreisenden Blutes wächst.

Zu den letzteren, die Konzentration des Blutes verändernden Blutspeichern gehört die Milz, deren Vene im Stadium der Kontraktion einen größeren Erythrozyten- und Leukozytengehalt aufweist als das zirkulierende Blut (Barcroft[1]).

Daß die Milz in dieser Gruppe nicht allein steht, beweist die Tatsache, daß die Vermehrung der roten und weißen Blutkörperchen im peripheren Blut nach Adrenalininjektion auch bei splenektomier-

ten Individuen eintritt (Eppinger[5]). Während bei Menschen die Milz im Verhältnis zur zirkulierenden Gesamtblutmenge eine zahlenmäßig kleine Depotsblutmenge beherbergt, und andere Organe wie Knochenmark, Lymphknoten, Leber und Muskulatur an der Ausschwemmung von Erythrozyten ausgiebiger als die Milz beteiligt zu sein scheinen, (Volicer und Vesin[6]) spielt beim Tier die Milz als Blutdepot offenbar eine viel größere Rolle. (Ratten: Lauda und Haam[7]). Pferde: Scheunert und Krzyvanek[8]). Kleine Haustiere: Barcroft[1]).

In der menschlichen Milz findet ebenso wie beim Tier eine elektive Speicherung der Leukozyten statt, die viel größer ist als die der anderen körperlichen Blutelemente und in den anderen Blutspeichern sicher in viel geringerem Maße statt hat. Denn einerseits tritt nach Adrenalininjektion eine die anderen Blutelemente erheblich überragende Steigerung der weißen Blutkörperchen im peripheren Blute auf und anderseits ist diese Leukozytenvermehrung im Gegensatz zur Erythrozytensteigerung zeitlich genau an die Milzverkleinerung gebunden, wie Volicer und Vesin[6]) zeigen konnten. Die Ausschüttung von Lymphozyten auf Adrenalin, eine Tatsache, die von Frey[9]) zu einer Milzfunktionsprüfung bei lienalen Erkrankungen benutzt wurde, erfolgt auch bei fehlender Milz (Greppi und Corrias[10]) und kann deshalb nicht oder doch nicht ausschließlich als eine Milzfunktion angesehen werden.

Wenn verschiedene Autoren die Rolle der Milz für die Ausschüttung geformter Blutelemente nicht einheitlich beurteilen, so liegt das daran, daß die Bedeutung der Milz als Blutspeicher bei den verschiedenen Tierarten nicht gleich groß ist. Die Untersuchungen von Barcroft, Harris, Orahovats und Weiss[11]) über die Milzgröße bei Katzen, Hunden, Kaninchen und Affen ergaben nämlich, daß bei lebhaften Tieren (Katzen) das Ruhe- und Bewegungsvolumen des Organs größere Unterschiede erkennen ließ als bei trägeren Arten, und Krzyvanek[12]) glaubt sogar ermittelt zu haben, daß beim Hund die Schwankungen der Milzgröße ganz besonders hochgradig sind, und daß bei diesem Tier die Milz das einzige Blutdepots überhaupt darstellt.

Seit langem gilt die Milz als das Organ, das Blutkörperchen abbaut. Daß das Milzvenenblut mehr Bilirubin enthält als das periphere Blut hat zuerst Hijmans van den Bergh gezeigt und damit die extrahepatische Hämolyse bewiesen. Nach den Untersuchungen von Orahovats[13]) haben die Erythrozyten des Milzvenenblutes eine geringere osmotische Resistenz gegenüber denen des peripheren Kreislaufs und denen der Milzarterie. Nahm Barcroft als Erklärung für diese Tatsache einen resistenzherabsetzenden Einfluß der Milz auf die sie durchströmenden Erythrozyten an,

so konnte Orahovats[13]) zeigen, daß die nach einer Adrenalinkontraktion sich wieder mit Blut auffüllende Milz ebenso wie vor der Kontraktion an resistenzschwachen Erythrozyten reich ist, und schließt, daß die Milz eine auswählende Speicherungsfähigkeit für resistenzschwache Erythrozyten besitzt. Die Schlüsse sind keineswegs zwingend, und so war es von Interesse, der Frage nachzugehen, ob die Milz ganz allgemein die Fähigkeit hat, bei der Aufnahme und Speicherung der körperlichen Blutelemente eine Auswahl zu treffen.

Für die Leukozyten und die Thrombozyten ist die elektive Speicherungsfähigkeit der Milz bekannt; denn diese Elemente werden sowohl in der Milz wie auch im Milzvenenblut in viel stärkerer Anreicherung als die Erythrozyten gefunden. (Hueck[14]). Geringe Erfahrungen liegen hingegen darüber vor, ob die Blutspeicher, insbesondere die Milz, auch besondere Zustandsformen für Erythrozyten stärker zu speichern vermögen als andere, und ob möglicherweise aus solcher Fähigkeit unsere Kenntnisse über den Einfluß der Milzfunktion auf Reifung und Abbau der Erythrozyten sich erweitern lassen.

So haben wir es uns zur Aufgabe gemacht, zu prüfen, ob die Größenverhältnisse und das Alter der Erythrozyten sowie ihr Hämoglobingehalt eine Rolle bei der Auswahl dieser Blutelemente für die Deponierung in den Blutspeichern spielt.

Die jüngsten in peripheren Blut schon in der Norm kreisenden Erythrozyten sind die Retikulozyten, eine mit einem feinen Netzwerk, der substantia granulofilamentosa, ausgestatteten Vorstufe der ausgereiften Formen, die im embryonalen Blut und im Knochenmark gehäuft, im Blute des normalen erwachsenen Menschen aber nur ganz vereinzelt zu finden sind. An der Dichte ihres Netzwerkes kann man ihre Jugendlichkeit erkennen. Die Jüngsten unter ihnen haben eine sehr dichte Ballung der substantia granulofilamentosa. Je älter sie werden, um so mehr löst sich die Netzsubstanz auf, um schließlich nur noch in Form einzelner Körnchen darstellbar zu sein. (C. Seyfarth[15]), Heilmeyer[16]).

Istamanova und Choduroscheva[17]) haben bisher als einzige Autoren die Zahlenverhältnisse der Retikulozyten beim Tier (Kaninchen) nach intravenöser Adrenalininjektion verfolgt und konnten hierbei ein Ansteigen der jüngsten Retikulozyten im strömenden Blut nachweisen. Auf Grund mikroskopischer Knochenmarkuntersuchungen schlossen sie, daß diese Erscheinung auf einer vermehrten Ausschwemmung dieser Zellen aus den durch Adrenalin zur Kontraktion gebrachten Blut-Räumen des Knochenmarks beruhte.

Da im normalen Blut größere Retikulozytenmengen nicht zur Verfügung stehen, wurden 6 Kranke mit regeneratorischen Anämien

für diese Untersuchungen ausgewählt. Vier von ihnen litten an einer perniziösen Anämie, die beiden übrigen an einer sekundären Anämie. Bei den perniziösen Anämien wurde teils im Stadium der Ansteigenden, teils im Stadium der abfallenden Retikulozytenkrise untersucht. Auf die Resultate hat das Erkrankungsstadium keinen Einfluß erkennen lassen.

Methode: Nachdem von dem betreffenden Patienten, der während der ganzen Untersuchung nüchtern und in horizontaler Bettruhe blieb, ein vollständiger Blutstatus aufgestellt worden war, erhielt er eine subkutane Injektion von 1 ccm der Suprareninlösung 1 : 1000. Darauf wurden in Abständen von 10—40 Minuten weitere Blutproben entnommen, bis etwa 3 Stunden nach der Injektion, wobei jedesmal dieselben Pipetten und Hämometer verwendet wurden, um Ungenauigkeiten durch Fehler der Instrumente zu vermeiden. Hämoglobin, Erythro-, Leuko- und Thrombozyten wurden nach den in der Klinik üblichen Verfahren bestimmt. Die Körper wurden in der Thoma-Kammer gezählt, wobei für die Bestimmung der Erythrozyten 10 große Quadrate, für die Leukozyten die ganze Kammer, für die Thrombozyten fünf große Quadrate ausgezählt wurden. Der größte Fehler für alle diese Bestimmungen liegt etwa bei +/— 3 %. Zur Färbung der Retikulozyten wurden die von Heilmeyer[16]) angegebene Methode mit geringen Abänderungen benützt: In einer Leukozytenpipette wurden 8 Teilstriche Blut und 2 Teilstriche einer Lösung Brillantcresyliblau 1,0 physiologische Kochsalzlösung 100,0 aufgesogen, wobei also der erweiterte Hohlraum der Pipette unbenutzt blieb. Der Inhalt wurde in ein Paraffinschälchen ausgeblasen, mit paraffiniertem Glasstabe gemischt und 50 Minuten in einer feuchten Kammer belassen. Darauf wurde der Tropfen mehrere Minuten sorgfältig umgerührt, dabei die Fibrinflocke entfernt und auf 2 gut gereinigten Objekträgern 4 Ausstriche hergestellt. Diese wurden nach mehrstündigem Trocknen etwa 3 Minuten mit Methylalkohol fixiert und mit einer Verdünnung von 15 Tropfen Giemsa-Lösung auf 10 ccm Aqua dest. 5 Minuten lang gefärbt. Nun wurden in jedem Ausstrich 1000, im ganzen also 4000 Erythrozyten durchgezählt und die dabei gefundenen Retikulozyten nach der Dichte der substantia granulofilamentosa in 4 Altersgruppen eingeteilt. Für diese Bestimmung nahmen wir die von Heilmeyer[16]) gezeichneten Typen zum Vorbild. Hierbei wurden die allerjüngsten Formen als Gruppe 1 bezeichnet. Sie weisen ein dichtgeballtes Netzwerk auf, das als rundlicher Haufen einen Teil des Körperchens einnimmt. In der Gruppe 2 ist die vitalgefärbte Substanz aufgelockert und füllt den größten Teil des Erythrozyten aus, während in Gruppe 3 die Substanz bereits viel lichter und in große Fetzen aufgespalten ist. Die am weitesten ausgereiften Retikulozyten (Gruppe 4), die den normalen Erythrozyten in ihrer Entwicklung am nächsten kommen, lassen nur noch Reste des blaugefärbten Netzwerkes in Form von Körnern oder feinen Strängen erkennen. Daß die Verdünnung der Granulation tatsächlich ein Zeichen für die fortschreitende Reifung darstellt, wurde von Heilmeyer und Westhäuser[18]) sichergestellt.

Tabelle 1 gibt das Ergebnis einer Untersuchung an einem 42jährigen Mann, an perniziöser Anämie leidend, wieder. Der Patient war mit Campolon behandelt worden und hatte auf diese Therapie mit einer Vermehrung der Retikulozytenzahlen reagiert, die nach einigen Tagen wieder zu sinken begannen. 2 Tage, nachdem diese

Retikulozytenkrise ihren Höhepunkt überschritten hatte, wurde die Untersuchung durchgeführt. Die zweite Blutprobe, 20 Minuten nach der Injektion, ergibt eine deutliche Steigerung der Leuko-, Thrombo- und Erythrozytenwerte, sowie des Hämoglobins. Jedoch findet sich ein keineswegs konstanter Anstieg der verschiedenen Zahlen: Während sich die Thrombozytenwerte um 37% erhöhen, verdreifacht sich nahezu die Zahl der Leukozyten, die Menge des Hämoglobins und der roten Blutkörperchen erhöhen sich dagegen nur um einen verhältnismäßig geringen Betrag. Es fällt auf, daß eine Erhöhung der Erythrozytenzahlen um ca. 4% eine Steigerung der Hämoglobinwerte um 9% gegenüber steht, daß der Färbeindex also steigt. Wenn diese Vergrößerung des Färbeindex auch nur gering ist, so ist sie doch, wie aus späteren Untersuchungen hervorgeht, recht konstant, und deswegen der Beachtung wert. Die Retikulozyten fallen prozentual deutlich ab; ihre absolute Zahl im cbmm läßt aber nur eine geringe Senkung erkennen, die etwa alle Altersgruppen gleichmäßig betrifft. 55 Minuten nach der Injektion nahmen alle Werte ab, erreichen aber außer bei den Erythrozyten die Ausgangswerte noch nicht. Hierbei sind die prozentualen Retikulozytenwerte abermals stark abgesunken, woraus sich ein noch stärkerer Abfall der absoluten Werte errechnet. Dieses Ergebnis zeigt bereits, daß bei der Wiederaufnahme aller geformten Bestandteile die Retikulozyten von den Depots stärker herausgegriffen werden als die ausgereiften roten Blutkörperchen. Die Tabelle lehrt ferner, daß hierbei die jüngsten Elemente (Gruppe 1 und 2) besonders bevorzugt werden insofern, als sich ihre Zahl am stärksten vermindert. Zur Zeit der 4. Blutentnahme sind sämtliche Werte weiterhin abgesunken, und zwar haben sie durchweg die Ausgangswerte unterschritten. Hierbei zeigt es sich, daß diejenigen Bestandteile, die besonders stark ausgeschwemmt wurden, nämlich Leuko- und Thrombozyten, auch in entsprechendem Maße zurückgenommen werden. Die Zählung der Retikulozyten ergibt eine abermalige starke Senkung, von der auch in diesem Falle die jüngsten unter ihnen am stärksten betroffen werden. So verschwindet die Altersgruppe 1 vollständig, während Gruppe 4 etwa unverändert bleibt. Die Steigerung des Färbeindex, die bei der Ausschwemmung beobachtet wurde, wird wieder rückgängig gemacht, indem die Erythrozyten und das Hämoglobin bis auf Beträge absinken, die in Bezug auf die ursprünglichen Zahlen etwa gleich stark erniedrigt sind.

Tabelle 2 zeigt das Untersuchungsergebnis bei einer 46jährigen Frau mit einer im Stadium der Retikulozytenkrise nach Campolon befindlichen perniziösen Anämie. Auf die Adrenalininjektion trat eine sehr kräftige Vermehrung aller geformten Bestandteile im peripheren Blute ein, die auch in diesem Falle die Leuko- und Thrombo-

zyten am stärksten ergreift. Auch der Färbeindex steigt, denn einem Anstieg der Erythrozyten um 16% steht ein solcher des Hämoglobins um 25% gegenüber. Nur die absoluten Retikulozytenzahlen bleiben bei der Ausschwemmung unbetroffen. Die 3. Blutprobe, 40 Minuten post injektionem läßt die beginnende Rücknahme der Körper erkennen. Leuko- und die Thrombozyten haben sich bereits stark, die Erythrozyten weniger lebhaft vermindert. Die relativen und die absoluten Retikulozytenwerte fallen stark ab. Dieser Vorgang ist zur Zeit der vierten Blutentnahme weiter fortgeschritten; die Zahlen haben etwa die Ausgangswerte erreicht, nur die Retikulozyten sind, wie erwähnt, weit unter dem Ausgangswert vermindert. Hierbei fällt auf, daß die jüngeren Altersgruppen (1—3) stärker reduziert werden als die älteren Formen der Gruppe 4. Der Zurücknahme aller Zellgruppen folgt 3 Stunden nach der Injektion (5. Blutprobe) offenbar durch erneute Kontraktion der Speicher ein abermaliges Ansteigen sämtlicher Zellen im peripheren Blut. Beachtenswert, daß im Gegensatz zur ersten Ausschwemmung nach der Injektion die Retikulozyten bei dieser 2. Ausstreibungsperiode am Ende des Versuches deutlich ansteigen, eine Erscheinung, die später zu erörtern sein wird.

Tabelle 3 erhielten wir von derselben Patientin 2 Tage n a c h dem Gipfel der Retikulozytenkrise. Wie in den bisherigen Fällen erfolgt zunächst Anstieg, dann Abfall des Gehaltes an geformten Bestandteilen aller Art, nur die Retikulozyten beteiligten sich an dieser ersten Ausschwemmung wie in den früheren Untersuchungen nicht. Bei der Wiederaufnahme fallen sie hingegen prozentual deutlich ab, werden von den Depots elektiv zurückgezogen, eine Erscheinung, an der die jüngsten Zellen am stärksten beteiligt sind. Bei der terminalen Kontraktion der Speicher (130 Minuten nach Adrenalin) erscheinen, wie im Falle 2, zum ersten Mal vermehrt Retikulozyten im peripheren Blut. Während in allen anderen Versuchen die nach Adrenalin erfolgende Vermehrung des Hämoglobins die der Erythrozyten übersteigt, geht im vorliegenden Falle (Tab. 3) die Hämoglobinvermehrung dem Erythrozytenanstieg parallel, eine Ausnahme, die wir in Anbetracht der übrigen Resultate und der vorhandenen Fehlerquellen als Bestimmungsfehler ansehen und nicht weiter werten wollen.

Zu Tabelle 4 gelangten wir durch einen Adrenalinversuch bei einer 49jährigen Frau mit perniziöser Anämie im Anstieg der Retikulozytenkrise. Analog den früheren Untersuchungen nehmen alle Blutelemente nach Adrenalin mit Ausnahme der Retikulozyten zu, um bei der nachfolgenden Auffüllung der Speicher das periphere Blut wieder zu verlassen. Viel stärker aber als alle anderen Zellen werden die Retikulozyten, und unter ihnen wieder die jüngsten For-

men bei der Auffüllung der Depots aus dem Kreislauf entfernt, um bei der Schlußkontraktion zum Teil wieder ausgeschüttet zu werden. Im Stadium der ersten Ausschwemmung nimmt das Hämoglobin stärker zu als die Erythrozyten, so daß der Färbeindex steigt.

Und schließlich zeigt auch die Untersuchung des 4. Kranken (Tab. 5) mit perniziöser Anämie, die im Stadium sinkender Retikulozytenwerte ausgeführt wurde, ein den vorigen Fällen gleiches Ergebnis: Mit der Entleerung der Depots steigt der Hämoglobingehalt des strömenden Blutes ein wenig stärker als die Erythrozytenzahlen. In dieser Phase des Versuches bleiben die Retikulozytenzahlen im cbmm ungefähr gleich. In dem Stadium, in welchem sich die Speicher wieder füllen, werden die Retikulozyten ausgewählt herausgegriffen, wobei sich Gruppe 3 stärker vermindert als Gruppe 4, woraus die Bevorzugung der jüngeren Formen bei der Aufnahme erkennbar ist. Bei diesem Patienten waren keine Retikulozyten der Gruppen 1 und 2 nachzuweisen.

So zeigten alle Fälle von perniziöser Anämie, sei es, daß sie im ansteigenden, sei es, daß sie im abfallenden Schenkel der Retikulozytenkrise untersucht wurden, konstante Veränderungen der körperlichen Blutelemente nach einer subkutanen Adrenalininjektion. Der Frage, ob auch bei der sekundären Anämie ähnliche Verhältnisse aufzufinden sind, galt die nächste Untersuchung. (Tab. 6). Es zeigt sich nach Adrenalin eine über die Zunahme der Erythrozyten hinausgehende Hämoglobinvermehrung ohne eine wesentliche Veränderung der absoluten Retikulozytenwerte im strömenden Blute bei der Entleerung der Speicher. Bei der folgenden Erweiterung der Depots verarmt das strömende Blut an diesen unreifen Elementen, wobei, wie in den bisherigen Untersuchungen, die jüngsten Körper am lebhaftesten rückresorbiert werden, während sich die am weitesten ausgereiften Formen verhältnismäßig nur schwach vermindern.

Bevor wir unsere Ergebnisse zusammenfassen, muß zunächst der Tatsache gedacht werden, daß in 5 von 6 Untersuchungen die Hämoglobinwerte stärker ansteigen als es der Vermehrung der Erythrozyten entspricht, und zwar übertrifft die Blutfarbstoffvermehrung das Anwachsen der Erythrozytenzahlen in der Mehrzahl der Fälle recht erheblich. Bei der Wiederaufnahme dagegen sinken Hämoglobin und Erythrozyten wieder zu relativ gleicher Höhe ab, wodurch also die Erhöhung des Färbeindex wieder rückgängig gemacht wird. Nur in einem der Fälle (Tab. 3) beobachten wir ein abweichendes Verhalten, insofern als die Erythrozyten sich um 22%, das Hämoglobin dagegen nur um 20% vermehrt. Diese einzige in den Zahlenwerten wenig ausgeprägte Ausnahme in der Beobachtung, daß die Hämoglobinvermehrung die Erythrozytensteigerung überwiegt, ist in Anbetracht der deutlichen Ausschläge in den anderen Unter-

suchungen (Tab. 1, 2, 4—6) in ihrem Wert nur gering einzuschätzen und durfte auf einem Fehler in der an sich mit großen Fehlerquellen ausgestatteten Hämoglobin-Bestimmungsmethode zurückzuführen sein. Wir können also feststellen, daß unter Adrenalinwirkung eine stärkere Ausschüttung von Hämoglobin aus den Depots erfolgt, als es nach der Vermehrung der Erythrozyten zu erwarten wäre. Diese Tatsache ist nur so zu deuten, daß die ausgeschwemmten Erythrozyten reicher an Hämoglobin als die bereits vorher im Kreislauf befindlichen roten Blutkörperchen sind. Der einzelne Erythrozyt müßte demnach entweder bei gleicher Größe einen überdurchschnittlichen Hämoglobingehalt besitzen, im Präparat also dichter gefärbt erscheinen, oder er müßte sich durch eine bedeutendere Größe bei gleichem prozentualen Blutfarbstoffgehalt auszeichnen. Selbstverständlich ist eine Kombination von beiden Erklärungsmöglichkeiten denkbar.

Um nun diese Frage zu entscheiden, wurde bei einer sekundären Anämie mit starker Anisochromatose ohne Anisozytose ein Adrenalinversuch durchgeführt. Das Ergebnis wird durch Tabelle 7 veranschaulicht. Erythrozyten und Hämoglobin steigen um 8,4 bzw. 9,0%, also um den gleichen Betrag.

Wenn bei der Ausschwemmung besonders farbftoffreiche Zellen ins periphere Blut gelangen würden, so könnte das durch Vergleich der vor und nach Adrenalininjektion angefertigten Blutausstriche einwandfrei festgestellt werden. Die genaue Untersuchung der Präparate führte jedoch zu keinem eindeutigen Ergebnis. Gegen die vermehrte Ausschwemmung hyperchromatischer Zellen aus den Blutspeichern spricht auch die Tatsache, daß gerade in diesem anisochromatischen aber nicht anisocytotischen Blut entgegen den früheren Untersuchungen ein Ansteigen des Färbeindex nach Adrenalin nicht beobachtet wurde. Diese Feststellung macht es bereits wahrscheinlich, daß jene Vergrößerung des Färbeindexes durch eine Ausschüttung von Zellen hervorgerufen wurde, deren hoher Hämoglobingehalt auf ihrem großen Durchmesser beruhte, und daß eine Anisochromatose bei etwa gleicher Erythrozytengröße nicht geeignet ist, eine Verschiebung im Verhältnis von Erythrozyten und Hämoglobin hervorzurufen.

Um eine etwaige Änderung in den Größenverhältnissen unter den Erythrozyten vor und nach Ausschwemmung nachweisen zu können, wurden in den Ausstrichpräparaten, welche in den ersten 6 Adrenalinversuchen gewonnen worden waren, mit einem Okularmaßstab der Durchmesser von je 100 Erythrozyten festgestellt, wobei nur solche Körper berücksichtigt wurden, die ihre runde Gestalt beibehalten hatten, und nicht durch den Ausstrich verunstaltet oder verletzt waren. Hierzu wählten wir von jedem Versuch 3 Präparate

aus, welche dem Beginn des Versuches, dem Stadium der stärksten Ausschwemmung und der Periode der stärksten Wiederaufnahme entsprechen. Die Ergebnisse dieser 6 Untersuchungen stimmten vollständig miteinander überein, so daß es genügen dürfte, eine von ihnen heraus zu greifen und zu besprechen. Tab. 8 veranschaulicht das Resultat dieser Versuchsreihe. In der links gelegenen Spalte sind die Größen in μ, nach unten wachsend, aufgeführt. Die Zahlen in den 3 anderen Spalten stellen die Mengen von Erythrozyten dar, die auf die verschiedenen, links aufgeführten Größen entfallen. Von diesen 3 Reihen entspricht die erste dem Zustand vor der Injektion, die 2. dem Stadium der Ausschwemmung, die 3. der Wiederaufnahme. Es geht deutlich aus der Aufstellung hervor, daß in der mittleren Kolonne, also zur Zeit der Ausschüttung, eine erhebliche Zahl von großen Erythrozyten, am unteren Ende der Säule aufgeführt, auftritt. In der 3. Kolonne sind diese großen Körper wieder verschwunden, von den Depots wieder aufgenommen worden.

Wir fassen zusammen: Bei Patienten mit Anisocytose werden unter Adrenalinwirkung von den Depots vorwiegend große, farbstoffreiche Erythrozyten ausgeschwemmt und wieder aufgenommen. Als Folge hiervon steigt mit der Kontraktion der Speicher der Hämoglobinwert stärker an als die Erythrozytenzahlen, und es tritt eine (geringe) Erhöhung des Färbeindex ein. Bei der Erweiterung der Blutspeicher wird diese Veränderung in vollem Umfange wieder rückgängig gemacht, der Färbeindex gewinnt seinen ursprünglichen Wert wieder.

Die Frage nach den Mechanismen, die für die Ausschwemmung und Zurückhaltung gerade der größten Erythrozyten in den Blutspeichern maßgebend sind, ist nicht ganz leicht zu beantworten, wenn man bedenkt, daß nicht nur die größten Blutzellen, wie die Leukozyten, sondern auch die kleinsten Blutelemente, wie die Thrombozyten elektiv von den Blutspeichern gestapelt und auf Adrenalin ausgeschwemmt werden. Da in der Milz zwei Strombahnen, die geschlossene durch vorgebildete Gefäße und die offene durch die Pulparäume, vorhanden sind, so wäre bei Erweiterung in diese Räume ein versintern des Blutes in ihnen im gleichen Verhältnis der einzelnen Elemente wie im peripheren Blut durchaus verständlich. Warum aber einmal die kleinsten und ein anderes Mal die größten Körper in den Speichern elektiv aufgenommen werden, ist schwer aus rein mechanischen Momenten heraus zu verstehen. Man wird gut tun, bei dem Zustandekommen dieser aufgefundenen auswählenden Eigenschaften der Blutspeicher an biologische Einflüsse zu denken. Wollte man eine reine mechanische Erklärung für solche Vorgänge geben, so könnte man sich folgendes vorstellen: Sind die

Pulparäume im Nebenschluß geschaltet, fließt also das Blut in der Hauptsache durch die vorgebildeten Gefäße, so sind die Lücken zwischen Gefäßen und Pulparäumen eng und gestatten höchstens den kleinen Thrombozyten den Durchtritt in die Pulpa. Sind die Pulparäume aber im Hauptschluß geschaltet, öffnen sich also die Maschen zwischen dem vorgebildeten Gefäßsystem und den Pulparäumen, dann treten zwar alle Zellen unter der vis a tergo des arteriellen Druckes in die Pulpa ein, aber nur die kleineren Gebilde werden, da der infolge wachsender Breite der Gefäßbahnen nachlassende Druck zur Durchzwängung der größeren Blutkörperchen durch das Maschenwerk der Venensinus nicht mehr ausreicht, durch diese Maschen in die Venen hindurchgeschleust, sodaß die großen Körper in der Pulpa zurückgehalten werden können. Die Anhäufung einerseits der kleinsten und andererseits der größten Blutelemente und ihre vermehrte Ausschwemmung bei Kontraktion der Blutspeicher könnte so ihre Erklärung finden. Nicht zugänglich einer solchen mechanistischen Erklärund ist aber die von Hueck[14]) gemachte Beobachtung, daß die durch Spülung von ihrem geformten Inhalt befreite Pulpa immer noch massenhaft Thrombozyten enthält. Das läßt vermuten, daß auch für die Speicherung der großen Blutelemente zu mindest neben mechanischen Momenten biologische, zellotrope, organotrope oder chemotrope Eigenschaften der Zellen mitbestimmend sind.

Schwer ist auch die in allen 6 Adrenalinversuchen gefundene Tatsache zu erklären, daß bei der nach Adrenalin erfolgenen Entleerung der Speicher die Retikulozytenzahl im peripheren Blute nicht ansteigt, obwohl Erythrozyten reichlich ausgeschwemmt werden. Diese Erscheinung ist völlig konstant und wird dadurch nicht verständlicher, daß bei der nach der Ausschwemmung erfolgenden Wiederaufnahme der Zellen in die Speicher die im peripheren Blut kreisenden Retikulozyten in viel stärkerem Maße in die Blutdepots abwandern als die reifen Erythrozyten. Die Fähigkeit der Speicher, retikulozytenfreies Blut abzugeben und unreife Elemente auswählend aufzunehmen, könnte dann mechanische Ursachen haben, wenn die Retikulozyten noch größer wären als die Leukozyten, die ja im Adrenalinversuch in großer Zahl ausgeschwemmt werden, das ist aber nicht der Fall. Bei der durchschnittlichen Durchmesserberechnung (bei Ausmessung von je 100 Retikulozyten pro Versuch) stellte sich nämlich heraus, (Tab. 8) daß die Größe der Retikulozyten die der reifen Erythrozyten zwar im allgemeinen um 10% bis höchstens 50% überragt, daß aber diese Unterschiede keine durchgehenden sind. Denn auch gleiche Größenverhältnisse zwischen Erythro- und Retikulozyten kamen vor und verhinderten trotzdem nicht die fehlende Ausschwemmung der Retikulozyten aus den Depots bei be-

vorzugter Aufnahme derselben in die Blutspeicher. So macht schon diese letzterwähnte Tatsache die Abhängigkeit der Retikulozytengröße von der starken Aufnahme dieser Zellen in die sich füllenden Blutspeicher unwahrscheinlich. Auch scheint ein so geringer Größenunterschied von durchschnittlich 10% kein genügender Grund für die Erklärung der erwähnten Zellauswahl durch die Speicher zu sein. Und doch konnte für die reifen Erythrozyten die Feststellung gemacht werden, daß bei Erweiterung der Speicher die jeweils größten Zellen aus dem peripheren Blut abwandern, so daß die durchschnittliche Größe der kreisenden roten Blutkörperchen sinkt. Die Retikulozytendurchmesser schwanken nach unseren Befunden zwischen den gleichen Werten wie die der Erythrozyten. Würden also die Retikulozyten ihrer Größe entsprechend von den Blutspeichern ausgewählt, so müßte bei Auffüllung der Speicher eine deutliche Verminderung der durchschnittlichen Retikulozytengröße im strömenden Blut eintreten. Das ist aber, wie aus der Tabelle 8 hervorgeht, keineswegs in nennenswertem Maße der Fall. Vielmehr zeigt die Beobachtung, daß bei Einteilung der Retikulozyten in verschiedene Altersgruppen die jüngsten dichtnetzigen Gebilde aus dem Kreislauf viel stärker in die Depots abwandern als die älteren, nur noch einzelne Körnchen der substantia granulofilamentosa enthaltenden Gebilde. Ein Größenunterschied zwischen jüngeren und älteren Retikulozyten konnte aber durch unsere Untersuchungen nicht aufgedeckt werden.

So werden also bei der Rücknahme der roten Blutkörperchen die Retikulozyten nicht auf Grund ihres im allgemeinen etwas größeren Durchmessers, sondern vor allem nach Maßgabe ihrer Jugendlichkeit ausgewählt. Durch welche Einflüsse die Speicher hierbei die Zellen an sich fesseln, bleibt dabei unklar. Daß daneben auch die Größe der Retikulozyten eine gewisse Rolle für ihre bevorzugte Aufnahme in die Depots spielt, ist möglich, aber nicht erwiesen. Wenn nun aber bei der Auffüllung der Blutspeicher Retikulozyten auswählend aufgenommen werden, so bereitet die gefundene Tatsache der Erklärung Schwierigkeiten, daß das aus den Depots austretende Blut keine Retikulozyten enthält. Wollte man annehmen, daß die Speicher zur Zeit der Adrenalininjektion keine Retikulozyten enthalten, so scheint die eben besprochene begierige Auffüllung der Depots mit solchen Zellen im Stadium ihrer Erweiterung zunächst gegen eine solche Annahme zu sprechen. Es wäre jedoch denkbar, daß die in der Pulpa lagernden Retikulozyten daselbst zu normalen Erythrozyten ausreiften. Pepper[19]) sowie Heilmeyer und Westhäuser[18]) konnten im Experiment nachweisen, daß die Retikulozyten auch in vitro ihre vital färbbaren Granula verlieren und dadurch den Charakter reifer roter

Blutkörperchen annehmen. Für die Ausreifung benötigten die Gebilde eine Zeit von 24—36 Stunden, wenn sie bei Körpertemperatur aufbewahrt wurden. Dieselbe Zeit errechnet Riddle[20]) für die Reifung in vivo aus Beobachtungen bei perniziöser Anämie. Nun ist zwar denkbar, daß die Reifung in den Depots schneller vor sich ginge als in vitro. Aber es ist bisher durch nichts bewiesen, daß die Reifungszeit für Retikulozyten in den Depots eine wesentlich andere Größenordnung hat als die in vitro festgestellte. Damit in den Depots alle Retikulozyten ausreiften, müßten diese Organe während der genannten Zeit völlig ruhig stehen und dürften keine neuen Zellen aus den Gefäßbahnen aufnehmen. Nun wissen wir aber bereits, daß relativ geringfügige Einwirkungen wie Verdauung, psychische Erregung, körperliche Bewegung u. a. die Depots, insbesondere die Milz, zur Kontraktion anregen, wobei jedesmal frische Retikulozyten aufgenommen würden. Wir können also selbst beim bettlägerigen Patienten nicht annehmen, daß die unreifen Zellen so lange unbewegt ruhen, ohne daß frische granulierte aus dem Kreislauf hinzutreten. Wenn also die Blutspeicher nicht mit besonderen Kräften ausgestattet sind, die aufgenommenen Retikulozyten zur beschleunigten Reifung zu bringen, eine Möglichkeit über die uns unserer Untersuchungen später einigen Aufschluß gegeben haben, so läßt sich die Erscheinung, daß das aus den Depots austretende Blut frei von unreifen Elementen ist, nur damit erklären, daß die Depots bei ihrer Entleerung die Retikulozyten in ihrem Innern zurückhalten. Man muß annehmen, daß hierbei ähnliche Kräfte walten, wie diejenigen, durch welche auch die Thrombozyten bei der Ausspülung der Milz zurückgehalten werden und mittels deren die Organe bei ihrer Erweiterung die Retikulozyten aus dem Kreislauf ziehen, wobei vielleicht weniger mechanische als biologische Vorgänge, die uns vorerst noch verborgen sind, eine Rolle spielen.

Auch bei dieser Erklärung ergibt sich eine neue Schwierigkeit: Während bei der ersten Depotskontraktion nach Adrenalin Retikulozyten im peripheren Blut nicht erscheinen, werden nach erfolgter Wiederauffüllung der Speicher mit Retikulozyten bei der sich anschließenden Schlußentleerung der Depots reichlich Retikulozyten ausgeschwemmt. Bei der Annahme einer biologischen Verankerungsfähigkeit der Retikulozyten an gewisse Teile der Milzgewebe könnte der Grund für die unterschiedliche Erscheinung bei der Anfangs- und Schlußkontraktion darin gesucht werden, daß die Retikulozyten, die im Fall der Schlußkontraktion sich erst etliche Minuten in den Depots befinden, noch nicht fest in den Organen gebunden sind, sondern nur lose im Kreislauf der Depots lagern, und so der Ausschwemmung leichter zugänglich sind.

Es liegt nahe, sich über die Rolle der Milz bei der Speicherung der Retikulozyten durch eine direkte Untersuchung des Milzpulpablutes zu orientieren. Da der gefährliche Eingriff einer Milzpunktion am Patienten vermieden werden mußte, nahmen wir nun eine Reihe von Untersuchungen am Hunde vor. Der Versuch, eine Adrenalinbelastung in analoger Weise wie beim Menschen durchzuführen, schlug fehl, da die Hunde selbst auf große subkutane Dosen von Suprarenin (3 ccm 1 : 1000) keine eindeutige Reaktion zeigten. Daher wählten wir für die weiteren Untersuchungen die intravenöse Applikation. Als Versuchstiere dienten uns 3 Hunde, von denen der eine zwecks anderer Untersuchungen einer Magenresektion unterworfen worden war, ein Eingriff, der zu einer Anämie geführt hatte. Nach Leberbehandlung traten im Blut Retikulozyten auf. Den beiden anderen Tieren wurden 3 Mal an aufeinanderfolgenden Tagen etwa 3 ccm einer gesättigten Phenylhydrazinlösung sublutan injiziert, wodurch eine starke Anämie mit lebhafter regeneratorischer Retikulozytose auftrat.

Im Gegensatz zu den Befunden am Menschen steigen beim Hund nach intravenöser Adrenalininjektion (Tab. 9) mit den Erythrozyten auch die Retikulozyten prozentual und absolut deutlich an. Dabei vermehren sich die jungen Formen ein wenig stärker als die älteren, denn die Altersgruppe 3 wächst um 120%, die Gruppe 4 dagegen nur um 61% an. Bei der nun folgenden Anwanderung der Zellen in die Depots herrscht völlige Übereinstimmung mit den am Menschen erhaltenen Ergebnissen. Die Retikulozyten verschwinden nämlich viel stärker aus dem Kreislauf als die reifen Erythrozyten. Während diese und die Hämoglobinwerte genau ihre Ausgangszahlen erreichen, sinken die Retikulozyten bis zu einem Werte ab, der 28% unter dem ursprünglichen liegt, obwohl sie sich vorher stark vermehrt hatten.

Da die Hunde vor dem Versuch kaum in Ruhe zu halten sind, eine Bedingung, die wir bei den menschlichen Untersuchungen stets herstellten, konnte die nach Adrenalin erfolgende Retikulozytenvermehrung, die beim Menschen nicht gefunden wurde, auf diesen veränderten Versuchsbedingungen beruhen. Wir bemühten uns deshalb in den folgenden Untersuchungen am Tier, die Ruhigstellung vor dem Versuch dadurch zu erreichen, daß wir die Hunde vor dem Versuch etwa 5 Stunden in einen Halbschlaf versetzten. Das gelang dadurch, daß wir stündlich eine Lösung von Chloralhydrat in Leinsamendekokt rektal applizierten, wobei im ganzen 1,5 gr. Chloralhydrat pro kg. Körpergewicht verbraucht wurden. Während dieser Zeit lagen die Tiere völlig ruhig und wurden auch durch die notwendigen Blutentnahmen nicht gestört.

Aber selbst nach Herstellung dieser Untersuchungsbedingungen erhielten wir beim Hunde nicht die gleichen Ergebnisse wie beim Menschen, denn auch jetzt wieder (Tab. 10) steigen die Retikulozyten im Blut nach Adrenalin nicht unerheblich an, eine Erscheinung, an der die jüngeren Zellen vornehmlich beteiligt sind. Es erscheinen sogar die jüngsten Gruppen 1 und 2 überhaupt erst nach Adrenalin im Kreislauf, Gruppe 3 vermehrt sich um 57%, Gruppe 4 hingegen nur um 12%. Bei der Aufnahme der Zellen ist wiederum die starke Verminderung der Retikulozytenzahlen festzustellen. So weicht also das Ergebnis dieser beiden nach Ruhigstellung der Hunde durchgeführten Untersuchungen in keiner Weise von dem Resultat aus Tabelle 9 ab. Auch der Dämmerschlaf und die Ruhigstellung der Tiere vermag also die Resultate den beim Menschen gewonnenen nicht anzugleichen; viel mehr stimmen die Ergebnisse beim Hund völlig mit denen überein, die Istamanova u. Choduroscheva[17]) bei Kaninchen erhielten. Wenn beim Tier also nicht grundsätzlich andere Verhältnisse als beim Menschen vorherrschen, so konnte der Grund für die unterschiedliche Wirkung des Adrenalins auf die Retikulozytenschwankungen im peripheren Blut bei Mensch und Tier nur darin gesucht werden, daß in einem Falle subkutane, im anderen Falle intravenöse Adrenalininjektionen verabreicht wurden. Es wäre vorstellbar, daß die schlagartige Wirkung der intravenösen Adrenalapplikation alle Blutspeicher, einschließlich des Knochenmarks entleerte, und daß dadurch die im Knochenmark reichlich vorhandenen Retikulozyten in den Kreislauf ausgeschwemmt würden, während die viel milder wirkende subkutane Adrenalininjektion lediglich die extramedullären Blutdepots, wie z. B. die Milz, zur Kontraktion veranlaßte. Istamanova und Choduroscheva[17]) haben die Ausschüttung der Retikulozyten aus den Bluträumen des Knochenmarks nach intravenöser Adrenalingabe durch histologische Knochenmarks-Untersuchungen beim Tier direkt nachweisen können. Läßt sich durch intravenöse Adrenalinapplikation beim Tier kein rechter Einblick in die Funktion der Milz als Retikulozytenspeicher gewinnen, so schien uns doch die Frage, wo die bei Auffüllung der Speicher aus dem peripheren Blut verschwindenden Retikulozyten bleiben, und warum sie bei Ausschüttung reifer Erythrozyten nicht ebenfalls in den Kreislauf gelangen, genügend wichtig, um ihr weiter nachzugehen.

Die beiden durch Phenylhydrazin anämisch gemachten Hunde wurden zwecks Ruhigstellung zur Auffüllung ihrer Blutdepots für mehrere Stunden unter Chloralhydrat gesetzt, und in Äthernarkose splenektomiert. Eine möglichst rasche Unterbindung des Milzhilus in situ und die schnelle Entfernung des Organs gestattete eine lebensfrische Untersuchung des Milzvenen- und Milzpulpablutes, die

mit einer vor Beginn der Operation entnommenen Blutprobe verglichen werden konnten. Das Ergebnis dieser Vergleichsuntersuchung ist (Tab. 11) insofern völlig eindeutig, als es zeigt, daß das Milzpulpablut neben seinem großen Erythrozyten- und Hämoglobinreichtum wesentlich ärmer an Retikulozyten ist als das Blut der Körpervene. Dabei fällt weiter auf, daß die jüngsten Zellen in der Milz besonders stark eingeschränkt sind, während die Retikulozyten der Gruppe 4 in annähernd gleicher Menge wie im Körperblut vertreten sind. Hieraus dürfte hervorgehen, daß beim Hunde die Milz zwar Retikulozyten enthält, daß in ihr aber eine beschleunigte Reifung derselben zustande kommt, so daß sie schnell ihr Retikulum verlieren und als reife Blutkörperchen bei der Ausschwemmung die Milz verlassen. So kommt es, daß bei der Milzkontraktion nur reife und zwar verhältnismäßig große Erythrozyten ausgeschwemmt werden, Retikulozyten aber gar nicht oder nur in geringer Zahl im Kreislauf erscheinen, während bei der Wiederaufnahme der Zellen in die Blutspeicher die Milz begierig Retikulozyten aufnimmt, um ihrer Funktion der Ausreifung jungendlicher Erythrozyten genügen zu können.

Beim Menschen kann der Gehalt der Milz an Retikulozyten naturgemäß nur zufällig in den Fällen zur Feststellung gelangen, in denen die Milz operativ entfernt wird, denn die Milzpunktion ist für solche nicht lebenswichtigen Untersuchungen ein zu gefährlicher Eingriff.

Wir waren nun durch das freundliche Entgegenkommen der hiesigen Chirurgischen-Klinik in der glücklichen Lage, bei einigen Kranken während oder unmittelbar nach der Operation das Milzvenen- resp. Pulpablut aus der lebensfrischen Milz untersuchen und seinen Zellgehalt mit dem des peripheren Kreislaufs vergleichen zu können. Das Ergebnis stellt Herr Prof. Gutzeit liebenswürdiger Weise zu Verfügung, wofür an dieser Stelle besonders gedankt sei, Tabelle 12 zeigt die erhaltenen Befunde. Sie lassen erkennen, daß bei 2 Fällen von splenomegaler Cirrhose das Milzvenen- bzw. Pulpablut eine geringere Retikulozytenmenge aufweist als das Blut einer Körpervene. In diesen Fällen fand auch bei einer vor der Operation vorgenommenen Adrenalinbelastung keine Ausschwemmung von Retikulozyten statt. Bei einem dieser Kranken mit einem hämolytischen Ikterus hingegen, der sich bei der Adrenalinbelastung von unseren sonstigen Fällen dadurch unterschied, daß bei der Kontraktion der Blutspeicher reichlich Retikulozyten ins Blut gelangten, fanden wir bei der Splenektomie viel mehr Retikulozyten in der Milzvene als in der Milzarterie, ein Zeichen dafür, daß das Milzblut in diesem Falle viel reicher an jugendlichen Zellen war als das Körperblut.

Weit entfernt, aus diesen wenigen Befunden bindende Schlüsse zu ziehen, so scheinen sie doch zusammen mit den früher erhobenen Ergebnissen ebenfalls dahin zu deuten, daß die Milz im allgemeinen zwar Retikulozyten aufnimmt, daß sie aber doch dieselben zäher festhält, als die übrigen roten Blutzellen, möglicherweise um sie einer schnelleren Reife zuzuführen. In gewissen pathologischen Fällen (hämolytischer Ikterus) scheinen Ausnahmen von dieser Regel vorzukommen, die möglicherweise auf einer Schädigung gewisser Milzfunktionen beruhen.

Wenn wir zum Schluß unsere Befunde mit den in der Literatur niedergelegten Anschauungen über die Einflüsse der Milz auf die roten Blutkörperchen in Beziehung setzen, so ist zunächst daran zu erinnern, daß die Milz als das Grab der roten Blutkörperchen gilt. Wie im Anfang unserer Arbeit erwähnt, ist die osmotische Resistenz des Milzvenenblutes gegenüber dem Körperblut herabgesetzt. Diese Tatsache weist daraufhin, daß in der Milz ein Alterungsproceß für Erythrozyten von statten geht, der die älteren, lebensschwachen roten Blutkörperchen zur Destruktion bringt. Unsere Untersuchungen zeigen, daß auch die jüngsten Erythrozyten, die Retikulozyten, in der Milz aufgenommen, dort in gewisser Weise verankert, und anscheinend schneller als im peripheren Blut zu reiferen Zellen entwickelt werden. So kommt es, daß wir bei Auffüllung der Blutspeicher mehr Retikulozyten verschwinden sehen, als es ihrem Verhältnis zu den Erythrozyten im peripheren Blut entspricht, und daß andererseits bei Entleerung der Speicher keine Retikulozyten, sondern lediglich reife rote Blutkörperchen im Kreislauf erscheinen, und daß wir zumindest beim Hunde in der Milz nur wenige vorwiegend ältere Retikulozyten antreffen.

So scheint nach unseren Untersuchungen die Milz nicht nur alte Erythrozyten aufzunehmen, um sie zu zerstören, sondern ganz allgemein sowohl bei den älteren als auch bei den jüngsten Zellen die natürliche Fortentwicklung im Sinne der Alterung zu beschleunigen. Die Aufnahme der Retikulozyten in der Milz und ihre Verankerung daselbst bei Kontraktion der Speicher ist nicht, wie oben schon erwähnt, an mechanische Verhältnisse gebunden; denn die Retikulozyten werden nicht ihrer Größe, sondern ihrem Alter entsprechend aus dem Kreislauf in die Speicher aufgenommen. So müssen für diese eigentliche Bevorzugung der Retikulozyten vor den anderen Erythrozyten durch die Blutdepots biologische uns vorerst noch unbekannte Einflüsse verantwortlich gemacht werden. Neben diesen Einwirkungen der Milz auf die Erythrozyten bestehen weiterhin aber auch rein mechanische Beeinflussungen. Wie ebenfalls schon auseinandergesetzt, schwemmen die Blutspeicher bei ihrer Kontraktion vornehmlich große rote Blutkörperchen (Megalozyten)

aus, und nehmen die gleichen Zellen bei ihrer Erweiterung wieder auf. Diese großen Zellen, die gleichzeitig Hämoglobinreicher sind als die Normozyten, können als Fehlbildungen angesehen werden, und es ist verlockend, in ihrer stärkeren Aufnahme in die Milz einen Ausgleichsmechanismus und einen Schutz des Körpers gegen das Kreisen solcher krankhaft großen Erythrozyten zu sehen und anzunehmen, daß die Milz die Aufgabe hat, solche Fehlbildungen frühzeitig durch eine beschleunigte Alterung und Zerstörung aus dem Kreislauf zu entfernen.

Zusammenfassung.

Bei 6 Patienten, deren Blut infolge perniziöser oder sekundärer Anämie einen größeren Gehalt an Retikulozyten aufwies, wurden die Blutdepots durch subkutane Adrenalingaben zur Ausschüttung ihres Inhaltes angeregt und die Veränderungen untersucht, die bei Kontraktion an der darauffolgenden Erweiterung der Speicher im strömenden Blute auftreten. Dabei ergab sich folgendes:

1. Das von den Depots ausgeworfene Blut ist frei von Retikulozyten, so daß sich der Retikulozytengehalt im cbmm strömenden Blutes nicht ändert. Diese Erscheinung wird darauf zurückgeführt, daß die Speicher bei ihrer Kontraktion die unreifen roten Blutkörperchen zurückhalten.

2. Die von den Speichern ausgeschütteten roten Blutkörperchen sind vorwiegend solche mit großem Durchmesser und hohem Hämoglobingehalt. Als Folge hiervon steigt durch die Ausschwemmung das Hämoglobin stärker an als die Erythrozytenzahlen, der Färbeindex wächst. Bei der Zurücknahme der Bestandteile durch die Depots wird dieser Vorgang in vollem Umfange rückgängig gemacht.

3. Bei der Wiederaufnahme durch die Speicher vermindern sich die Retikulozyten im strömenden Blut stärker als die reifen roten Blutkörperchen, wobei besonders wieder die jüngsten Retikulozyten am stärksten beteiligt sind. Der im allgemeinen etwas größere Durchmesser der vitalgranulierten stellt nicht die alleinige Ursache hierfür dar, sondern die Jugendlichkeit an sich bildet den Hauptgrund für die bevorzugte Aufnahme.

Diese Befunde sollten am Tier nachgeprüft und aufgebaut werden. Da subkutane Adrenalingaben keinen Einfluß auf das periphere Blutbild hatten, wurden 3 Hunde mit regeneratorischen Anämien mit intravenösen Adrenalininjektionen behandelt.

4. Im Gegensatz zu der Untersuchungsreihe am Menschen stiegen auf Adrenalin die Retikulozyten, insbesondere die jüngsten Formen, im peripheren Blut stark an. Sie wurden bei der Erwei-

terung der Speicher wieder zurückgezogen, wobei ihre Zahl unter den Ausgangswert sank. Dieses Ergebnis stimmt mit den von Istamanova und Choduroscheva am Kaninchen erhobenen Befunden überein.

5. Durch Untersuchung des aus der Milz stammenden Blutes wurde nachgewiesen, daß bei Mensch und Hund der Retikulozytengehalt in der Milz ein geringerer ist als im Kreislauf, und daß beim Hunde vornehmlich ältere, also reifere Retikulozyten sich in der Milz befinden, während gerade die jüngsten Formen (s. ad. 3 u. 4) bei der Erweiterung der Speicher aus dem Kreislauf verschwinden. Daraus kann geschlossen werden, daß sich an den in der Milz lagernden Retikulozyten ein Reifungsproceß vollzieht, wodurch sich ein Teil der jeweils in dem Organ ruhenden Zellen in normale Erythrozyten verwandelt.

Am Ende meiner Arbeit gilt mein verbindlichster Dank Herrn Professor Dr. Gutzeit, Breslau, der mir das Thema zur Bearbeitung überließ und mich jederzeit mit Rat und Hilfe tatkräftig unterstützte, so wie darüber hinaus die beiden Splenektomien am Hunde selbst ausführte.

Weiterhin bin ich Herrn Professor Dr. Stepp zu besonderem Dank für die Genehmigung verpflichtet, die für die Arbeit notwendigen Untersuchungen an den Patienten seiner Klinik durchführen zu dürfen.

Tabelle 1.

Pat. Mü. Perniziöse Anämie. Adrenalinversuch 2 Tage nach dem Gipfel der Retikulozytenkrise. 1 ccm Suprarenin 1 : 1000 subkutan. Die in Klammern gesetzten Zahlen geben die prozentuale Steigerung bzw. Verminderung gegenüber dem Ausgangswert an. Retikulozytenzahlen insgesamt und in 4 Alters-Gruppen eingeteilt, von denen Gruppe 1 die jüngsten, Gruppe 4 die ältesten Körper umfaßt.

Zeit	8.00	8.20	8.55	9.30
Leuko.	3200	9000 (+180 %)	5300 (+66 %)	2700 (—16 %)
Throm.	74000	101000 (+ 37 %)	83000 (+13 %)	71000 (— 4 %)
Hämogl.	53	58 (+ 9 %)	55 (+ 4 %)	46 (—13 %)
Ery.	2,51	2,63 (+ 4 %)	2,33 (— 7 %)	2,10 (—11 %)
Ret. i. ‰	166	150	125	104
dav. Gr. 1	4	3	3	0
dav. Gr. 2	17	12	4	2
dav. Gr. 3	116	111	93	75
dav. Gr. 4	29	24	25	27
Ret. i. cbmm	416000	394000	291000	218000
dav. Gr. 1	10000	7000	6000	0
dav. Gr. 2	43000	31000	9000	4000
dav. Gr. 3	291000	219000	216000	157000
dav. Gr. 4	72000	65000	60000	57000

Tabelle 2.

Pat. Sk. Perniziöse Anämie. Adrenalinversuch steigende Retikulozytenzahlen nach Kampolon. 1 ccm Suprarenin 1 : 1000 subkutan.

Zeit	9.15	9.23	9.55	11.00	12.35
Leuko.	2000	9600 (+380 %)	2700 (+35 %)	2200 (+10 %)	2700 (+35 %)
Throm.	47000	107000 (+128 %)	56000 (+19 %)	34000 (—28 %)	46000 (+ 0 %)
Hämogl.	24	30 (+ 25 %)	28 (+17 %)	24 (+ 0 %)	26 (+ 8 %)
Eryth.	1,27	1,46 (+ 16 %)	1,41 (+11 %)	1,24 (— 2 %)	1,26 (+ 0 %)
Ret. i. ‰	40	36	25	26	32
dav. Gr. 1	1	1	0	1	0
dav. Gr. 2	4	5	1	1	2
dav. Gr. 3	24	22	15	16	24
dav. Gr. 4	11	8	9	8	6
dav. Gr. 1	1000	1000	0	1000	0
dav. Gr. 2	5000	7000	1000	1000	3000
dav. Gr. 3	30000	32000	21000	20000	30000
dav. Gr. 4	15000	12000	13000	10000	7000
ret. i. cbmm	51000	52000	35000	32000	40000

Tabelle 3.

Pat. Sk. Perniziöse Anämie. Adrenalinversuch 2 Tage nach dem Gipfel der Retikulozytenkrise. 1 ccm Suprarenin 1 : 1000 subkutan.

Zeit	8.00	8.10	8.40	9.25	10.10
Leuko.	2300	4800 (+109 %)	3500 (+52 %)	1800 (—22 %)	2600 (+13 %)
Hämogl.	32	39 (+ 20 %)	38 (+19 %)	35 (+10 %)	36 (+12 %)
Ery.	1,43	1,82 (+ 22 %)	1,68 (+17 %)	1,58 (+10 %)	1,60 (+11 %)
Ret. i. %o	208	164	152	144	155
dav. Gr. 1	3	3	1	0	1
dav. Gr. 2	5	4	2	1	4
dav. Gr. 3	112	82	75	73	79
dav. Gr. 4	88	75	74	70	71
Ret. i .cbmm	297000	298000	255000	227000	248000
dav. Gr. 1	4000	5000	1000	0	1000
dav. Gr. 2	7000	7000	3000	1000	6000
dav. Gr. 3	160000	149000	126000	115000	126000
dav. Gr. 4	126000	137000	125000	111000	115000

Tabelle 4.

Pat. Ml. Perniziöse Anämie. Adrenalinversuch während des Anstieges der Retikulozyten. 1 ccm Suprarenin 1 : 1000 subkutan.

Zeit	8.30	8.55	9.25	10.00	11.00
Leuko.	4200	8900 (+112 %)	7200 (+72 %)	6500 (+55 %)	7200 (+72 %)
Throm.	87000	119000 (+37 %)	99000 (+14 %)	9300 (+ 7 %)	9700 (+12 %)
Hämogl.	59	66 (+12 %)	60 (+ 2 %)	59 (+ 0 %)	61 (+ 4 %)
Erythr.	2,40	2,56 (+ 7 %)	2,42 (+ 1 %)	2,41 (+ 0 %)	2,43 (+ 1 %)
Ret. i. %o	83	76	60	60	65
dav. Gr. 1	0	0	0	0	0
dav. Gr. 2	3	2	0	0	1
dav. Gr. 3	40	39	35	31	36
dav. Gr. 4	40	35	25	29	28
Ret. i. cbmm	199000	194000	145000	145000	157000
dav. Gr. 1	0	0	0	0	0
dav. Gr. 2	7000	5000	0	0	2000
dav. Gr. 3	96000	100000	85000	75000	87000
dav. Gr. 4	96000	89000	60000	70000	68000

Tabelle 5.

Pat. UR. Perniziöse Anämie. Adrenalinversuch zur Zeit der sinkenden Retikulozytenzahlen. 1 : 1000 Suprarenin 1 ccm.

Zeit	9.00	9.20	10.10	11.15
Leuko.	5100	12000 (+136 %)	6000 (+18 %)	6300 (+25 %)
Throm.	157000	195000 (+ 24 %)	149000 (— 5 %)	160000 (+ 2 %)
Hämogl.	49	54 (+ 10 %)	51 (+ 4 %)	52 (+ 6 %)
Erythr.	2,29	2,48 (+ 8 %)	2,30 (+ 0 %)	2,32 (+ 1 %)
Ret. i. ‰	32	28	23	29
dav. Gr. 1	0	0	0	0
dav. Gr. 2	0	0	0	0
dav. Gr. 3	7	5	3	7
dav. Gr. 4	25	23	20	22
Ret. i. cbmm	73000	69000	53000	66000
dav. Gr. 1	0	0	0	0
dav. Gr. 2	0	0	0	0
dav. Gr. 3	16000	12000	7000	16000
dav. Gr. 4	57000	570000	46000	50000

Tabelle 6.

Pat. Gr. Sekundäre Anämie, Anisozytose. 1 ccm Suprarenin 1 : 1000 subkutan.

Zeit	8.30	8.45	9.35
Hämoglob.	39	41 (+5 %)	38 (—3 %)
Erythr.	3,76	3,81 (+2 %)	3,60 (—4 %)
Ret. i. ‰			
dav. Gr. 1	0	0	0
dav. Gr. 2	2	2	0
dav. Gr. 3	10	10	7
dav. Gr. 4	10	8	9
Ret. i. cbmm	73000	76000	57000
dav. Gr. 1	0	0	0
dav. Gr. 2	7000	7000	0
dav. Gr. 3	38000	38000	25000
dav. Gr. 4	38000	31000	32000

Tabelle 7.

Pat. Im. Sekundäre Anämie, Anisochromatose. 1 ccm Suprarenin 1 : 1000 subkutan.

Hämoglobin	44	48 (+9,0 %)	43 (—2 %)	42 (—5 %)
Erythroz.	3,81	4,31 (+8,4 %)	3,71 (—3 %)	3,56 (—7 %)

Tabelle 8.

Verteilung der Erythrozyten auf die verschiedenen Größen in den 3 Stadien des Adrenalinversuches. Pat. St. Versuch 1.

	Erythozytenzahlen in den verschiedenen Größen.		
Erythrozyten-Durchmesser in μ	Vor Injektion	Stadium der stärksten Ausschwemmung.	Stadium der stärksten Wiederaufnahme.
6,4			2
6,7			1
6,9	1	2	8
7,2	7	2	14
7,4	16	3	18
7,7	14	15	20
8,0	14	14	16
8,2	14	10	7
8,5	11	8	4
8,7	7	7	3
9,0	5	5	1
9,3	3	4	1
9,5	3	5	1
9,8	2	4	1
10,0	2	5	1
10,2	1	4	1
10,4		1	
10,7		3	1
11,0		2	
11,2		2	
11,5		3	
11,8		1	
Durchschnittl. Größe eines Erythroz.	8,2	8,8	7,7
Durchschnittl. Größe eines Retikuloz.	11,5		11,3

Tabelle 9.

Hund 1. Anämie nach Magenresektion. Adrenalinversuch. 0,2 ccm Suprarenin 1 : 1000 intravenös.

Zeit n. Injek.		5 Min.	12 Min.	55 Min.	3 Std.
Hämogl.	54	59 (+ 9 %)	61 (+13 %)	56 (+5 %)	54 (± 0 %)
Erythroz.	4,06	4,44 (+10 %)	4,50 (+11 %)	4,09 (+1 %)	4,08 (+0 %)
Ret. i. ‰	24	39	36	14	17
dav. Gr. 1	0	0	0	0	0
dav. Gr. 2	0	1	0	0	0
dav. Gr. 3	5	10	8	3	4
Retikul. i. cmm	97000	171000 (+76 %)	162000 (+67 %)	57000 (—41 %)	69000 (—28 %)
dav. G. 1	0	0	0	0	0
dav. Gr. 2	0	4000	0	0	0
dav. Gr. 3	20000	44000 (+120 %)	40000 (+100 %)	12000 (—40 %)	16000 (—20 %)
dav. Gr. 4	77000	123000 (+ 61 %)	122000 (+ 59 %)	45000 (—41 %)	53000 (—31 %)

Tabelle 10.

Hund 3. Phenylhydrazinanämie. Adrenalinversuch nach 5stündigem Chloralhydratschlaf. 0,4 ccm Suprarenin 1 : 1000 intravenös.

Zeit nach Injekt.		12 Min.	25 Min.
Hämoglobin	34 %	50 (+17 %)	41 (—5 %)
Erythrozyten	3,41	3,84 (+13 %)	3,36 (—1 %)
Retikul. in %	35	43	28
davon Gr. 1	0	1	0
davon Gr. 2	0	2	0
davon Gr. 3	13	18	10
davon Gr. 4	22	22	18
Retikul. im cmm	119000	165000 (+39 %)	94000(—21 %)
davon Gr. 1	0	4000	0
davon Gr. 2	0	8000	0
davon Gr. 3	44000	69000 (+57 %)	33000(—25 %)
davon Gr. 4	75000	84000 (+12 %)	61000(—19 %)

Tabelle 11.

Hund 3. Phenylhydrazinanämie. Vergleich des Körperblutes mit dem Blut der Milzpulpa.

	Körpervene	Milzpulpa
Hbg.	40 %	58 %
Erythroz.	2,14	3,27
Ret. in ‰	191	124
davon Gr. 1	4	0
davon Gr. 2	5	3
davon Gr. 3	79	40
davon Gr. 4	103	81

Tabelle 12. Vergleich von Milz- und Körperblut beim Menschen.

Name	Krankheit	Retikulozytengehalt in der				
		Armvene v. Oper.	Armvene n. Oper.	Milzvene	Milzpulpa	Milzarterie.
1) H.	splenomegale Cirrh	2 ‰ = 8900	4 ‰ = 17500	keine Retik.		
2) W.	splenomegale Cirrh.		54 ‰ = 215400		33 ‰ = 125400	
3) Sch.	Haem. Ikterus.			320 ‰ = 441000		172 ‰ = 211500

Literatur.

1. Barcroft, Ergebn. d. Physiol. Bd. 25, S. 818. (1926).
2. Barcroft, Journ. of physiol. Bd. 73, S. 344. (1932).
3. Hochrein u. Keller, Naunyn-Schmiedeb. Arch. Bd. 164, S. 552. (1932).
4. Bischoff u. Ricker, Z. exp. Med. Bd. 82, S. 85. (1932).
5. Eppinger, Verh. Dtsch. Ges. f. inn. Med. 1928.
6. Lauda u. Haam, Z. exp. Med. Bd. 80, S. 640. (1932).
7. Scheunert u. Krzyvanek, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 212, S. 477. (1926).
8. Volicer u. Vesin, Gas. lek. cesk. 20/22. (1932).
9. Frey, Z. f. ges. exp. Med. 3, S. 416.
10. Greppi u. Corrias, Fol. clin. chim. et microscop. Bd. 2, S. 337. (1927).
11. Barcroft, Harris, Orahovats, Weiss, Journ. of Physiol. Bd. 60, S. 443. (1925).
12. Krzyvanek, Berl. tierärztl. Wschr. Bd. 1, S. 69, (1929).
13. Orahovats, Journ. of physiol. Bd. 61, S. 436. (1926).
14. Hueck, Verh. dsch. Ges. f. inn. Med. 1828.
15. C. Seyfarth, Fol. haematol. Bd. 34, S. 7. (1927).
16. Heilmeyer, Arch. f. klin. Med. Bd. 171, S. 130. (1931).
17. Istamanova u. Choduroscheva, Z. exp. Med. Bd. 71, S. 210. (1930).
18. Heilmeyer u. Westhäuser, Z. klin. Med. Bd. 121, S. 361. (1932).
19. Pepper, Arch. int. Med. Bd. 30,, S. 801. (1922).
20. Riddle, Arch. int. med. Bd. 46, S. 417. (1930).

Lebenslauf.

Am 21. Dezember 1910 wurde ich in Kaukehmen in Ostpreußen als Sohn des Katasterdirektors Traugott Schulz geboren. Nachdem mein Vater im April 1914 nach Striegau in Schlesien versetzt worden war, besuchte ich daselbst von Ostern 1917 bis Ostern 1918 das Lyzeum, um darauf in die Vorschule des dortigen Realgymnasiums einzutreten, wo ich im März 1928 die Reifeprüfung ablegte.

Das Studium der Medizin begann ich im Sommer-Semester 1928 in Breslau und bestand hier im Juli 1930 die ärztliche Vorprüfung. Die beiden ersten klinischen Semester belegte ich an der Universität Insbruck, um darauf nach Breslau zurückzukehren, wo ich am 21. Dezember 1933 das ärztliche Staatsexamen beendete.

Das Medizinalpraktikantenjahr leistete ich am Rudolf Virchow-Krankenhaus in Berlin ab. Seit dem Tage meiner Approbation, dem 8. Januar 1935, bin ich als Hilfsarzt am Städt. Frauenkrankenhaus in Berlin-Reinickendorf angestellt.